

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE 176

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-François, Antoine FABRY

Né le 7 Juillet 1925, à PNOM-PENH (Cambodge)

présentée et soutenue publiquement le

LES PROBLÈMES SOULEVÉS
PAR LES ENDOCARDITES MALIGNES
A HEMOCULTURES NEGATIVES

Président : Monsieur MOUQUIN (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI*

1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:

Année 1959

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

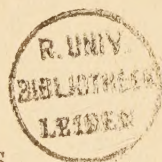
Jean-François, Antoine FABRY

né le 7 juillet 1925 à Phnom-Penh (Cambodge)

--:

Présentée et soutenue publiquement
le

--:



LES PROBLEMES SOULEVES

PAR LES ENDOCARDITES MALIGNES

A HEMOCULTURES NEGATIVES

--:

Président : Monsieur MOUQUIN (Professeur)

--:

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1959.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENARD, BROCC, CADENAT, CHABROL, CHAMPY,
 CHEVALLIER, CHEVASSU, DEBRE, DELBET, DONZELOT,
 GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, HAZARD,
 HEUYER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEVY-SOLAL,
 LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT,
 MONDOR, MONOD, MULON, OLIVIER, OMBREDANNE, STROHL,
 TANON, VELTER.

DOYEN Léon BINET
 Membre de l'Institut
 ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....		CORDIER
Anatomie pathologique.....		DELARUE
Bactériologie.....		FASQUELLE
Biologie app. à l'Education phys. } et aux Sports }		CHAILLET-BERT
Biologie Médicale.....		FAUVERT
Cancérologie méd., sociale.....		BERNARD J.
Carcinologie.....		REDON
Chimie Méd.....		JAYLE
Clinique Chir.....	{ Hôtel-Dieu.....	MENEGAUX
	{ Salpêtrière.....	MOULONGUET
	{ Cochin.....	QUENU
	{ Beaujon.....	SICARD
Clinique Chir. cardio-vasculaire.....		G. d'ALLAINES
Clinique Chir. réparatrice et } orthop. }		MERLE d'AUBIGNE
Clinique de Cardiologie.....		MOUQUIN
Clinique Chir. infantile et } d'orthop. }		FEVRE
Clinique Chir. pleuro-pulm.....		MATHEY
Clinique de la Tuberculose.....		BERNARD Et.
Clinique de neuro-chir.....		PETIT-DUTAILLIS
Clinique de Puéricult.....		LELONG
Clinique des maladies cutanées } et syphilitiques }		DEGOS
Clinique des mal. du sang.....		MARCHAL
Clinique mal. du système nerv.....		ALAJOUANINE
Clinique des maladies des enf.....		CATHALA
Clinique des maladies infectieuses.....		MOLLARET

Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	} DELAY
Clinique du diabète sucré et des maladies de la nutrition	} BOULIN
Clinique Gynécologique	FUNCK-BRENTANO
Cliniques Médicales	{ BARIETY JUSTIN-BESANÇON MOREAU de GENNES
Clinique Méd.hydro-climat.thérap.	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	{ PASTEUR VALLERY- RADOT LANTUEJOUL
Cliniques obstétricales	{ VARANGOT LACOMME
Clinique ophtalmologique	RENARD
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	TURPIN
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine Légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. Méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	JULIEN MARIE
Pharmacologie et matière méd.	CHEYMCL
Physico-chimie méd.	N...
Physiologie	BINET
Physique médicale	DOGNON
Problèmes alimentaires (ch.t.pers.)	HAMBURGER
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	BROUET
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE
MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ CABROL	Pat.chir.	{ DUBOST
	{ DEBEYRE		{ FAUREL
	{ DELMAS		{ FLABEAU
Ana.Path.	{ OLIVIER G.	Pat.expéri- ment.	{ GERMAIN
	{ Melle GAU-		{ GOSSET
	{ THIER V.		{ LAURENCE
Bactério- logie	{ BUSSER	Path.Méd.	{ LORTAT-JACOB
	{ GOUYGOU		{ OLIVIER (Cl.)
	{ CHRISTOL		{ POILLEUX
Biol.Méd.	{ NEVOT	Pédiatrie	{ THOMERET
	{ BOURLIERE		{ VERNE (J.M.)
	{ ETTORI		{ MAURICE
Chimie Méd.	{ POLONOVSKI J.	Pharmacol.	{ LOEPER
Dermato-syph.	{ DUPERRAT		{ BOUVIER
Embryologie	{ TUCHMANN		{ BOUDIN
Histologie	{ COUJARD	Physiol.	{ BRICAIRE
	{ N.		{ BRISSAUD
	{ CORNET		{ CASTAIGNE
Hygiène	{ BOYER	Physique	{ CONTE
	{ DEPARIS		{ DEROT
	{ BASTIN		{ DOMART
Mal.infect.	{ DEROBERT	Pneumo-phtis.	{ LAMOTTE
Médecine)	{ GAULTIER		{ LAROCHE
légale et	{ HADENGUE		{ MACREZ
du Trav.)	{ DAVID	Psychiatrie	{ MILLIEZ
Neurochir.	{ LHERMITTE		{ PEQUIGNOT
Neurologie	{ GRASSET		{ PERRAULT
	{ LE LORIER	Ophtal- mologie)	{ RAMBERT
	{ LEPAGE		{ ROYER
Obstétrique	{ MERGER		{ THIEFFRY
	{ MORIN	Orthopédie	{ TURIAF
	{ RAVINA		{ WOLFROMM
	{ ROBEY		{ POLONOVSKI Cl.
	{ BREGEAT	Oto-rhino- laryngol.)	{ MOZZICONACCI
	{ DESVIGNES		{ JOSEPH
Parasito.	{ JUDET	Médicale	{ Melle LEVY
	{ AUBRY		{ BARGETON
	{ MADURO		{ DEJOURS
Parasito col.	{ BRUMPT	Pneumo-phtis.	{ PARROT
	{ CHABAUD		{ DJOURNO
	{ ABOULKER		{ GOUGLROT
Path.chir.	{ BARCAT	Pneumo-phtis.	{ KREIS
	{ BAUMANN		{ BARUK
	{ CAUCHOIX		{ PICHOT

MM.

MM.

Psych.infant. N...
 Rhumatologie DELBARRE
 Stomato. { CHAPUT Mme
 CERNEA

Urologie KUSS
 Thérapeut. CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
 ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE
 pour le Service des Examens

M. LE LORIER.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
 AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
 A TITRE PERMANENT

MM.

MM.

Clin.Chir. { AMELINE
 HUGUIER
 LEGER
 PADOVANI
 ROUX
 Clinique) { ECALLE
 obstét.) { MAYER
 Clin.opht. OFFRET

Urologie N...
 Clinique Méd. { DREYFUS
 HAGUENAU
 KOURILSKY

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
 Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
 Conservateur Melle GOICHON
 Bibliothécaires { Melle DUMAITRE
 LE NOIR
 LAURENT
 QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les
 dissertations qui lui seront présentées, doivent
 être considérées comme propres à leurs auteurs
 et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation
 ni improbation.

A la Mémoire de mon Père,

le Docteur Antoine FABRY



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur M. MOUQUIN

Professeur de Clinique cardiologique
à la Faculté de Médecine de Paris,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris,

Monsieur le Professeur Robert DEBRE
Monsieur le Professeur Agrégé Maurice MAYER
Monsieur le Docteur HILLEMAND
Monsieur le Docteur FAQUET
Monsieur le Docteur GOUDAL
Monsieur le Docteur BARDIAUX

A Messieurs les Membres de mon Jury de Thèse.

LES PROBLEMES SOULEVES
PAR LES ENDOCARDITES MALIGNES
A HEMOCULTURES NEGATIVES

INTRODUCTION

--

Jusqu'à l'avènement de l'ère antibiothérapique, l'endocardite subaiguë bactérienne connaissait une évolution inéluctablement fatale. Mais avec l'emploi des antibiotiques, l'amélioration des diagnostics bactériologiques, l'établissement des antibiogrammes, la détermination des concentrations sanguines des médicaments administrés, deux notions nouvelles apparurent :

- d'une part, la possibilité d'obtenir la guérison complète et définitive de l'endocardite ;

- d'autre part, la possibilité de constater, en présence de tous les signes de l'endocardite maligne d'Osler, des hémocultures constamment négatives ; on perdait ainsi un signe précis de surveillance des résultats thérapeutiques. De plus, on devait constater que ces formes à hémocultures négatives étaient particulièrement graves, d'évolution spontanée mortelle, mais aussi très souvent rebelles aux traitements correctement conduits.

C'est pourquoi le problème des endocardites malignes à hémocultures négatives retient de plus en plus l'attention, d'une part parce que cette éventualité paraît fréquente, d'autre part parce que nous disposons des moyens de guérir un malade atteint d'endocardite.

Pourquoi alors certaines endocardites subaiguës ne répondent-elles pas au traitement antibiotique si souvent efficace ? Pourquoi ces formes rebelles se trouvent-elles particulièrement en cas d'hémocultures négatives ?

A ces questions s'en ajoutent d'autres. Que signifie hémoculture négative ?

S'agit-il d'une culture soumise à un examen bactériologique insuffisant, susceptible de présenter des lacunes ?

S'agit-il de la présence à éclipses du germe infectieux, les hémocultures ayant pu être positives, mais ne l'étant pas au moment de l'examen ? C'est alors que vient aux lèvres le terme d'hémocultures négativées .

S'agit-il enfin d'une variété d'endocardite sans septicémie, par conséquent d'une affection différente de la maladie d'Osler ? Pour les auteurs anglo-saxons, il n'existe pas d'endocardite maligne à hémoculture négative, car la négativité de l'hémoculture implique, pour eux, qu'il ne s'agit pas d'une endocardite maligne.

On voit d'emblée toute la complexité du problème, et l'on comprend alors toute la justesse de la récente définition de Monsieur le Professeur MOUQUIN des "problèmes actuels posés par les endocardites subaiguës" :

"Parmi les causes de l'actualité de l'endocardite subaiguë, il faut évidemment mettre en exergue les modifications que la maladie a subies sous l'influence des antibiotiques : diminution récente mais sensible de sa fréquence absolue, s'opposant à l'augmentation du nombre des germes respon-

"sables, les problèmes soulevés par la fréquence des formes à hémoculture négative, et l'avènement des formes où le streptocoque responsable prendrait une allure inhabituelle, venant un peu compliquer le chapitre "étiologique."

Il est évident que c'est sous l'influence des antibiotiques que diverses modifications sont apparues, ébranlant le dogme classique de l'immuabilité de la sémiologie cardiaque dans ces endocardites subaiguës. Il est sans doute difficile d'isoler une catégorie d'endocardites malignes caractérisées par les hémocultures négatives, car en effet celles-ci peuvent ne prendre cet aspect qu'en apparence. Et l'on comprend que récemment NATIVELLE ait pu écrire : "Les hémocultures dites négatives de l'endocardite bactérienne subaiguë ne sont souvent négatives qu'en apparence."

Par ailleurs, HANNOUN, VIGOUROUX et SCHNEIDER ayant isolé des hémocultures d'endocardite maligne des formes granulaires bactériennes, ont montré que ces cas se présentant avec des hémocultures négatives n'étaient en réalité qu'une maladie d'Osler absolument typiques, mais dans lesquelles l'hémoculture a pu être négativée par le traitement. Dans de tels cas, une amélioration de la technique bactériologique peut permettre de déceler des formes dégradées du germe pathogène en cause.

Pour NATIVELLE enfin, dans les cas à hémoculture négative, il est possible de trouver des masses gram-négatif qui semblent pouvoir être considérées comme une transition entre bactéries et virus.

Le problème des endocardites malignes à hémocultures négatives est en pleine évolu-

tion. Deux aspects de ce problème sont d'ailleurs étroitement liés entre eux : l'état bactériologique du sang dans l'endocardite maligne et l'action du traitement antibiotique. Ils se modifient sous l'influence d'incessants progrès, et remettent en question la réalité même des formes à hémocultures négatives.

Mais toutes ces discussions dogmatiques resteraient vaines si elles n'aboutissaient à des décisions d'ordre pratique, diagnostiques, puis thérapeutiques. Il est bien évident que l'identification d'un germe pathogène dans le sang du malade oriente de façon extrêmement précise le traitement antibiotique : choix du médicament, doses, mode d'administration ; enfin il permet de juger son efficacité. Sans germe isolé, on traite à l'aveugle : c'est sans doute ce qui explique la médiocrité des résultats thérapeutiques lorsque l'endocardite lente s'accompagne d'hémocultures constamment négatives.

Toutes ces données nous ont décidé à consacrer notre thèse à la question des endocardites subaiguës à hémocultures négatives, quelle que soit la cause de cette négativité. Certes, nous ne prétendons pas apporter du nouveau, du décisif, à un problème complexe sur lequel les plus grands noms de la clinique et de la cardiologie se sont penchés. Dès les débuts de la pénicillinothérapie, en effet, cette notion d'hémocultures négatives a été retenue. MULLER et ses collaborateurs ont en 1947 apporté un cas d'endocardite maligne lente à hémoculture négative, traitée par des doses massives de pénicilline, récidivant après leur suspension, et finalement aboutissant, après la dose totale de 221.000.000 d'unités de pénicilline à une guérison clinique qui se maintenait six mois plus tard. Le résultat est d'autant plus remarquable que l'on

connaît maintenant la particulière résistance de ces formes bactériologiquement négatives. Ce même auteur devait, deux ans plus tard, en 1949, apporter une nouvelle observation d'endocardite maligne lente à hémoculture négative, qui guérit après un traitement prolongé pendant quatre mois associant la pénicilline et la streptomycine à hautes doses.

Les travaux de DONZELOT et KAUFMANN dominent la question des endocardites d'Osler, et si dès 1947 ces auteurs soulignaient l'évolution et la signification de l'état bactériémique dans cette affection, ils n'en négligeaient pas pour autant les formes à hémocultures négatives. Toujours en 1947, TERRASSE, FOUGOUX et LERE apportaient onze cas d'endocardite maligne lente soumise à la pénicillinothérapie. Six de ces cas comportaient des hémocultures négatives. THIODET et BRATIGNY, en 1948, ont constaté une endocardite d'Osler dont le sang paraissait stérile, mais les urines étaient positives. L'évolution se fit malgré la pénicilline vers une insuffisance cardiaque mortelle. BOULET, SERRE et collaborateurs ont, toujours en 1948, étudié les endocardites d'Osler à hémoculture négative. En 1950, JIMENEZ DIAZ et ARJONA recherchent l'étiologie de ces curieuses formes qui sont passées sous silence par les chercheurs anglo-saxons. DOUMER et LORRIAUX, en 1952, se demandent si ces formes "abactériémiques" ne s'expliqueraient pas par des réactions d'adaptation et d'épuisement, et si donc les hémocultures ne seraient pas faussement négatives. NATIVELLE en 1957 place le mot négatives entre guillemets, montrant par là qu'il ne lui accorde pas foi lorsqu'il s'agit des hémocultures des endocardites bactériennes subaiguës.

Le XXXIème Congrès Français de Médecine,

tenu à Paris, en octobre 1957, a traité entre autres questions de l'endocardite subaiguë et de son traitement. Monsieur le Professeur MOUQUIN et ses collaborateurs ont souligné les problèmes actuels posés par les endocardites subaiguës. MORIN et LAFON ont apporté trente observations personnelles ; LAPORTE a étudié les formes primitives, LAPLANE les formes expérimentales. Dans la perspective qui nous intéresse ici, MARTIN et CHABBERT avec leurs collaborateurs ont montré le rôle essentiel du laboratoire dans la conduite du traitement des endocardites à streptocoques, montrant par là les obstacles suscités lorsqu'on est précisément privé des données du laboratoire par des réponses négatives aux cultures du sang. Enfin LESSARD toujours au même Congrès, a fait le point du traitement actuel des endocardites malignes. De 1957, encore, date le travail de MAC DONALD qui porte sur les endocardites non microbiennes, thrombosantes : il ne s'agit nullement de maladie d'Osler, et moins encore d'endocardite maligne à hémoculture négative, mais d'une autre variété d'endocardite, dont l'auteur apporte 78 exemples.

Dans les formes négatives, ou négativées, HANNOUN et VIGOUROUX ont isolé des formes granulaires de bactéries qui jettent un jour nouveau sur les endocardites à hémocultures (faussement) négatives, plus exactement négativées par le traitement. Enfin en 1958 un Colloque a été consacré au traitement des endocardites à hémoculture négative ; Mme BERTRAND-FONTAINE, F. SIGUIER, entre autres, faisaient ainsi le point de cette importante question.

Ces différents écrits nous ont permis de faire une revue d'ensemble de la question des endocardites lentes malignes et d'envisager successivement :

- 1° les faits cliniques,
- 2° les faits bactériologiques,
- 3° les faits thérapeutiques.

- II -

LES FAITS CLINIQUES

-:-

Monsieur le Professeur MOUQUIN a récemment insisté sur la fréquence actuelle des endocardites malignes à hémoculture négative, et aussi des cas relevant d'une étiologie streptococcique, le germe prenant une allure inhabituelle - nous y reviendrons - venant compliquer le chapitre étiologique de la maladie d'Osler.

MOUQUIN parlait "de l'ébranlement du dogme classé de l'immuabilité de la sémiologie cardiaque" et l'expliquait par l'influence probable des antibiotiques. De plus en plus les statistiques montrent un accroissement de fréquence de la majoration des souffles orificiels, au lieu de leur atténuation.

L'endocardite subaiguë prend de plus en plus une allure mutilante, avec ulcérations valvulaires toujours plus fréquentes, ruptures de piliers, de cordages, anévrysmes aortiques, anévrysmes artériels périphériques, resserrement des sténoses orificielles aortiques par des végétations qui, une fois la phase aiguë assoupie, risquent de se calcifier et d'aggraver encore la cardiopathie orificielle. Les antibiotiques sont sans doute responsables de la multiplication des formes frustes, peu fébriles, et dont le diagnostic n'est possible qu'à la vérification nécropsique.

Que faut-il alors penser des formes d'endocardite "non bactérienne, thrombosante" décrites par MAC DONALD et ROBBINS ? Il est intéressant de connaître l'opinion des auteurs américains, puisque la maladie d'Osler à hémoculture négative n'est pas reconnue outre-Atlantique. Les auteurs pensent que la question des endocardites non microbiennes ait été rendue confuse par suite des différents termes qui leur ont été appliqués : endocardite terminale, simple, dégénérative. Au fond, le terme ne prend sa signification qu'à l'autopsie que MAC DONALD a pratiquée chez 78 malades atteints d'endocardite bactérienne. Dans 30 % des cas, il existait une insuffisance cardiaque associée, et dans 27 % des cas une thrombose vasculaire. On a évidemment invoqué la possibilité selon laquelle les végétations endocardiques constatées pouvaient être des lésions stérilisées par les antibiotiques, témoignant d'une endocardite bactérienne guérie avant la mort pour d'autres causes, surtout des thrombo-embolies. Cette hypothèse a été exclue, ce qui est selon les auteurs américains assez facile : dans l'endocardite non microbienne thrombosante, le trait essentiel est l'absence de réaction cellulaire de la valvule atteinte, alors que cette réaction est constante dans les formes microbiennes de l'endocardite.

Revenons aux cardiologues de l'Ecole française, qui eux reconnaissent les difficultés de la distinction des endocardites à hémocultures négatives. MOUQUIN a récemment écrit que "l'endocardite subaiguë à hémoculture négative, isolée souvent en Europe comme une maladie à part, n'est pas reconnue par les auteurs anglo-saxons, qui regardent la découverte du germe dans les lésions car-

diaques à l'autopsie comme le seul test fidèle du caractère bactérien, ou abactérien, de l'endocardite subaiguë.

Mais il faut reconnaître que le terme d'endocardite à hémocultures négatives rassemble des faits très disparates : il existe en effet des cas authentiques de maladie d'Osler qui, au long d'une évolution prolongée, ne donnent cependant que des réponses négatives aux cultures du sang :

- il existe des endocardites abactériennes chez des sujets ayant eu le typhus exanthématique ;
- il existe des endocardites aortiques chez des sujets anciens déportés; c'est la "Nachkriegsendokarditis " des auteurs allemands, d'étiologie bien obscure,
- il existe enfin des endocardites verruqueuses de type LIBMANS-SACHS qui s'accompagnent d'hémocultures négatives.

Cherchant des preuves de l'individualité de l'endocardite à hémoculture négative en tant que maladie autonome, on a pensé que la formule protéique du sérum était caractéristique, sinon pathognomonique : les gammaglobulines étant très anormalement augmentées. Mais cette élévation se retrouve également dans des endocardites malignes à hémoculture positive.

Nous verrons plus loin que du point de vue étiologique, des faits curieux viennent d'être récemment rapportés : la présence de streptocoques de forme anormale, filtrables, pouvant éventuellement rendre compte de ces endocardites à hémoculture négative ; ces formes L

du streptocoque devraient être regardées comme "l'unité reproductrice minina" ; ces hypothèses sont à vérifier.

MORIN, sur trente endocardites bactériennes suivies, montre que la cardiopathie s'observe plus fréquemment qu'autrefois chez des sujets âgés, indépendamment aussi d'antécédents de rhumatisme articulaire aigu, de chorée ; les formes en apparence positives se multiplient (16 cas sur 30) ainsi que les débuts aigus (33 % des cas), les courbes thermiques irrégulières, à des niveaux divers d'ailleurs, les modifications possibles de la symptomatologie orificielle en cours d'évolution, l'inconstance de la splénomégalie et des manifestations cutanées, la fréquence des signes articulaires, des accidents neurologiques. Mais surtout, sur 30 cas, 22 seulement ont eu des hémocultures positives ; cependant les conditions techniques n'ont pas permis d'affirmer l'absence de bactériémie dans les huit cas où l'hémoculture a été négative.

Il est donc difficile de séparer les cas selon les résultats des cultures sanguines. C'est pourquoi nous tenons à montrer le pronostic de cette série de 30 cas, pris indistinctement : on compte 7 décès, entre le 2ème jour et le 6ème mois de l'évolution et du traitement. 23 fois on obtint une guérison de l'état septicémique, dont 5 fois avec atteinte myocardique, 3 fois avec séquelles neurologiques.

Sur 22 cas suivis de six mois à sept ans, après la guérison bactériologique, on compte une nouvelle greffe bactérienne 5 ans plus tard, trois décès par insuffisance cardiaque entre 10 mois et trois ans plus tard ; huit cas dans lesquels le fonctionnement

cardiaque est médiocre ou mauvais. Dix malades seulement ont paru bien supporter leur cardiopathie. Le bilan cardiaque est donc sévère.

Quant à la guérison bactériologique, elle a été obtenue 7 fois par la pénicilline seule, 12 fois par la pénicilline massive associée à la streptomycine, une fois par l'érythromycine, une fois par une association érythromycine-chloramphénicol, une fois par l'association auréomycine-tétracycline.

On peut se demander si, en dehors du fait bactériologique de l'hémoculture négative, ce type d'endocardite maligne a ou non une symptomatologie propre, qui la distinguerait des formes à hémoculture positive. Le mieux était pour nous de retrouver et d'exposer des cas d'endocardite maligne à hémoculture négative :

Cas I de HANNOUN, VIGOUROUX et SCHNEIDER :

Un homme de 35 ans est hospitalisé (Mme BERTRAND-FONTAINE) pour un état fébrile aigu survenant à la suite d'une infection chirurgicale digitale opérée. La température est à l'entrée à 40°, il existe une double lésion cardiaque aortique et mitrale, un double soufflé diastolique et systolique intense et piaulant, qui impose le diagnostic d'endocardite maligne aiguë. On trouve en outre une splénomégalie, et des signes pleuro-pulmonaires.

La lésion digitale avait permis d'isoler un staphylocoque doré à coagulase positive. L'hémoculture est d'abord positive pour ce même germe ; tous deux sont sensibles aux antibiotiques, et en particulier à la pénicilline. Celle-ci est donc administrée à la

dose de 10 millions d'unités, avec 100 mg d'hydrocortisone par jour, l'apyrexie étant totale en quatre jours. Puis la fièvre reprend et, on essaie divers antibiotiques sans résultats. L'état s'aggrave progressivement ainsi que les signes cardiaques, avec insuffisance ventriculaire gauche et oedème pulmonaire, troubles du rythme, jusqu'à la mort du sujet, au 30ème jour de l'hospitalisation. Une vérification nécropsique montre une endocardite ulcéro-végétante aortique avec perforation valvulaire ; des caillots parsemés de plages puriformes adhérent aux lambeaux valvulaires nécrosés. On trouve encore une infiltration phlegmoneuse périaortique, une myocardite interstitielle subaiguë du ventricule, des lésions cellulaires dégénératives probables des zones stéatosiques du foie. Nous reviendrons sur les détails bactériologiques de ce cas, sans lequel la première hémoculture avait donné du staphylocoque ; mais trois autres examens du sang au 15ème, au 16ème et au 21ème jours de l'hospitalisation, lors des reprises thermiques, sont demeurés négatifs, et cela malgré des cultures prolongées et un repiquage systématique. L'hémo-ovoculture, méthode plus sensible sur laquelle nous nous étendrons plus loin, est elle aussi restée négative ; cependant on a pu identifier des granules en amas sur la signification desquels nous aurons à revenir et qui doivent correspondre à une forme dégradée du staphylocoque pathogène trouvé lors du premier examen du sang.

Un second cas de HANNOUN et collaborateurs a été le suivant :

Cas II de HANNOUN, VIGOUROUX et SCHNEIDER :

Une femme de 57 ans est hospitalisée pour

un syndrome douloureux du membre inférieur gauche avec fébricule à 37°5-38°5, puis fièvre à 39°. L'examen clinique fait apparaître principalement un rétrécissement mitral et une hypertrophie splénique. On trouve dans les urines des hématies et des cylindres granuleux, une azotémie à 0,40 g pour 100. Les hémocultures répétées restent toujours négatives. Par conséquent, on se trouve devant une cardiopathie valvulaire, fébrile, avec une grosse rate, un syndrome urinaire et une angéite du membre inférieur gauche. Elle décède deux mois après l'hospitalisation dans un tableau de défaillance cardiaque progressive et irréductible. Le diagnostic de probabilité est celui de maladie d'Osler à hémoculture négative.

Le traitement a comporté des doses massives quotidiennes de pénicilline associée à la streptomycine et à 100 mg d'hydrocortisone.

La vérification nécropsique a permis un examen histologique des valvules aortiques :

les valvules présentent d'importants remaniements sclérogènes. L'une des coupes intéresse une zone très fibreuse avec des végétations fibrineuses envahies de fibroblastes et imprégnées de collagène. En surface existent quelques amas de polynucléaires ; on ne voit pas de germes typiques, mais une multitude de petits corps très basophiles interprétables comme des vestiges nucléaires. Il est vraisemblable que cet aspect corresponde à une lésion récente.

Une hémoculture classique, observée pendant deux mois et plusieurs fois repiquée, est restée négative, ainsi que des examens précédents du sang.

Nous pourrions multiplier les observations, mais nous nous sommes rendu compte que dans l'évolution et le pronostic de l'endocardite subaiguë microbienne, la positivité et la négativité des hémocultures n'imprimaient pas de caractères cliniques particuliers à la maladie. Tout au plus peut-on retirer l'impression de l'extrême gravité ou, plus exactement, des échecs thérapeutiques plus fréquents et plus complets dans les cas à hémoculture négative. Nous pensons, nous l'avons dit plus haut, qu'il s'agit là sinon d'une forme anatomoclinique particulière, plus grave encore que les autres types d'endocardites malignes, au moins d'une éventualité dans laquelle on manque des indications si précieuses fournies par la bactériologie dans l'établissement du diagnostic, la conduite du traitement, l'évolution thérapeutique de l'infection. Peut-être aussi le traitement antibiotique agit-il plus aisément sur le sang infecté que sur les végétations endocardiques. Toujours est-il qu'actuellement le pronostic des formes à hémocultures négatives reste beaucoup plus sombre que les endocardites à hémoculture positive. LUIS TRIAS a récemment écrit que "dans les formes à hémoculture négative, on ne peut parler que de pronostic de survivance et non de guérison".

L'évaluation pronostique de l'endocardite subaiguë dépend, dans ses résultats éloignés, de facteurs fort divers, sexe, âge du malade, nature de l'affection, conditions thérapeutiques, nature de la lésion cardiaque, état de la fonction cardiaque antérieure au traitement et au cours de celui-ci. On admet actuellement qu'en général les endocardites lentes développées chez des individus jeunes ont un indice de survivance supérieur à celui des adultes, que le retard dans la mise en route du

traitement, la trop longue prolongation de celui-ci, sont des facteurs pronostiques défavorables. Les réinfections constituent des éléments de gravité.

La lésion elle-même influence le pronostic : Les endocardites qui se développent sur une insuffisance aortique n'ont qu'une brève survie, alors que le pronostic des endocardites greffées sur des lésions congénitales est défavorable, aussi bien dans l'immédiat que dans un avenir éloigné. L'infection, le déficit hémodynamique conditionné par la lésion valvulaire, entraînent l'insuffisance cardiaque responsable des morts tardives dans les endocardites microbiennes. Si l'atteinte rénale, les embolies ne compromettent pas les endocardites guéries, par contre les poussées rhumatismales risquent de constituer des facteurs aggravants. Le pronostic des formes à hémocultures négatives est encore plus sombre.

-- III --

LES FAITS BACTERIOLOGIQUES

--:-

Récemment MOUQUIN indiquait qu'en matière de bactériologie, les problèmes actuellement soulevés dans l'endocardite maligne subaiguë n'étaient pas tant ceux que pose l'individualisation d'un nombre croissant de germes variés, car l'autonomie du streptocoque viridans de SCHOTTMULLER est depuis bien longtemps abandonnée ; ces problèmes sont centrés autour de deux problèmes particuliers :

- la réalité et la fréquence des formes à hémoculture négative, d'une part,
- et, d'autre part, la responsabilité possible de formes nouvelles spéciales que prendrait le streptocoque dans certaines conditions : les formes L.

La découverte sous l'influence expérimentale des antibiotiques, ou de certains anticorps, des formes L du streptocoque est une étape peut-être décisive, qu'il ne faut pas négliger, dans l'étude bactériologique et donc thérapeutique de la maladie d'Osler. Ces formes L du streptocoque sont filtrables, et considérées comme "l'unité reproductrice minima" du germe pathogène. On conçoit alors que de nouvelles méthodes deviennent nécessaires pour mettre en évidence ces nouvelles formes bactériennes : on arrive ainsi à concevoir que les endocardites à hémocultures négatives ne sont que des

formes dont le germe pathogène responsable a échappé simplement à des investigations bactériologiques insuffisantes : hémocultures négatives pour les examens de routine, mais parfaitement positives si on leur applique les méthodes appropriées à l'objectivation du germe en cause.

Il n'en faut pas pour autant rejeter les notions classiques de bactériologie oslérienne, car dans les cas à hémocultures positives, ou négatives à éclipses, ces notions gardent toute leur valeur. L'expérimentation, l'observation anatomoclinique, ont bien établi la réalité de l'état septicémique, entretenu par une végétation septique, l'existence d'embolies viscérales multiples, l'insuffisance cardiaque par lésions myocardiques. Expérimentalement, on peut reproduire les formes subaiguës typiques de l'endocardite d'Ossler : les germes injectés à l'animal se fixent sur l'endocarde, sans obéir à un tropisme cardiaque particulier, ni dépendre de la nature bactérienne. LAPLANE et TOURNIER viennent de souligner que : "le fait important est que le microbe ait été amené au niveau désirable de virulence, évitant aussi bien l'infection suraiguë que l'infection abortive. Certes, les altérations pré-existantes de l'endocarde paraissent jouer un rôle essentiel dans la réceptivité, par traumatisme direct ou indirect ; mais même en l'absence de toute lésion traumatique initiale, l'endocardite microbienne peut parfaitement être expérimentalement réalisée".

Il faut aussi savoir que sous l'effet du traitement antibiotique, l'endocardite oslérienne classique a beaucoup perdu de

ses caractères initiaux et il devient de plus en plus difficile de s'en tenir aux distinctions entre formes malignes aiguës primitives de SENHOUSE KORKES et formes secondaires à marche lente type JACCOUD OSLER, les premières ayant un caractère térébrant et mutilant au niveau de la valvule, les secondes, lentes, comportant plus fréquemment des hémocultures négatives, et d'une particulière gravité. Car on trouve, depuis l'ère des antibiotiques, des aspects nouveaux à évolution prolongée, dépassant de beaucoup les classiques six semaines, au syndrome infectieux très atténué, s'écartant totalement des évolutions typhoïdes ou pyohémiques classiques, et enfin caractérisées par l'absence d'embolie infectante. L'endocardite prend ici un caractère primitif, aux signes cardiaques variables.

Quittons donc les données classiques pour aborder les acquisitions toutes nouvelles en bactériologie oslérienne : car elles nous paraissent rendre compte des formes faussement négatives des hémocultures :

NATIVELLE écrivait fin 1957 que les hémocultures dites négatives de l'endocardite bactérienne subaiguë ne le sont souvent qu'en apparence. Les méthodes de culture classique incitent à fournir une réponse négative après une surveillance attentive poursuivie pendant 15-21 jours ; "mais cette réponse négative n'est pas sans arrière-pensée". Car les cultures, à cette époque, sont troublées comme si des éléments microbiens allaient apparaître : points brillants multiples, très mobiles, donnant l'impression de bactéries à la limite de la visibilité au microscope optique ; ou encore, masses imprécises dans leur contour, mais bien visibles au microscope à contraste de

phase. Puis en quelques jours, ces bactéries entrevues se lysent lentement, et l'on conclut à l'hémoculture négative. C'est pourquoi des recherches plus poussées ont été entreprises sur cette phase qui hésite entre la stérilité totale des hémocultures, et l'apparition de masses troubles pouvant donner des germes ultérieurement. On a décrit des masses globuleuses contenant des granules qui peuvent secondairement s'isoler, et former des satellites reliés par de fins filaments visibles au microscope à contraste de phase : ces corps sont souvent très réfringents et semblent correspondre aux unités minima de reproduction de KLINEBERGER-NOBEL, ils ont probablement un rôle très important en pathologie. Parfois, la transformation in situ a été suivie sur les hémocultures surveillées quotidiennement. Les masses s'amincissent, le contour se précise, la coloration, d'abord Gram-négatif, s'affirme, sous forme de petits éléments cocciformes Gram-positif formés aux dépens des masses cocciformes. Or si l'on repique la culture au stade Gram-positif on obtient en bouillon une culture définitive de streptocoque, d'entérocoque ou de staphylocoque, rarement on trouve les caractères typiques de streptocoque viridans ou hémolytique, d'entérocoque attaquant l'inuline, de staphylocoque virant le milieu de CHAPMAN (NATIVELE).

Mais très souvent, les masses cocciformes Gram-négatif restent à ce stade et finissent par disparaître si on abandonne l'hémoculture à l'étuve.

Dès 1956, HAMMOUN et VIGOUROUX avaient cherché à obtenir des "formes L de streptococcus viridans var. Sbe in vivo" en inoculant des embryons de poulet avec du sang de

lapin atteint de bactériémie expérimentale. Ici encore, il a été observé des corps globuleux, ou granuleux, et en partant de *Streptococcus viridans*, ils ont tenté d'obtenir des formes L par culture *in vivo* sur embryons de poulet : des formes identiques ont été obtenues par NATIVELLE chez l'homme atteint d'endocardite subaiguë. On peut se demander s'il s'agit vraiment de formations L, terme qu'il ne faut pas appliquer indistinctement aux corps globuleux, aux granulations, aux formes filtrantes des bactéries, mais seulement aux formes d'invololution n'ayant qu'un cycle incomplet à distinguer des éléments granulaires filtrables riches en acide désoxyribonucléique qui jouent un rôle capital en pathologie semble-t-il. Car ce sont les supports des caractères héréditaires, chromosomes et gènes .

On s'est demandé si ces formations avaient une parenté avec les bactéries et les virus. La parenté avec les bactéries est évidente lorsqu'on suit l'évolution de ces structures ; il ne s'agirait pas de formes pathogènes en elles-mêmes, mais de formes susceptibles de se transformer en bactéries classiques et pathogènes : formes de résistance mises en sommeil sous l'action d'agressions diverses, surtout antibiotiques et toujours capables à tout moment de redevenir pathogène, et cela plus encore *in vivo* qu'*in vitro* : ce qui explique les formes graves des endocardites à hémocultures "négatives". Pour NATIVELLE, ces formations apportent une nouvelle preuve des relations possibles entre bactéries et virus, car elles présentent des caractères communs aux deux séries de micro-organismes :

- elles poussent très difficilement in vitro,
- elles se développent surtout in vivo, sur milieux embryonnés et essentiellement chez l'homme (en particulier pour *Streptococcus viridans*),
- chez les cardiaques, dont les valvules ont été déjà touchées par des infections antérieures, ces structures voient leur croissance favorisée.

Pour TULASNE, ces structures joueraient un rôle important sur le microbisme latent et sur la résistance aux antibiotiques. On arrive ainsi à la conclusion de NATIVELLE selon laquelle :

"Les hémocultures dites négatives de l'endocardite bactérienne subaiguë se troublent fréquemment, et montrent de nombreux points brillants ou des masses globuleuses Gram-négatif qui le plus souvent se lysent et ne peuvent être repiqués sur les milieux de culture usuels. Ces formations semblent constituer une transition entre les bactéries et les virus".

Par conséquent : les hémocultures dites négatives dans le diagnostic bactériologique de la maladie d'Osler ne sont souvent - et peut-être toujours - que faussement négatives, puisque la prolongation, la surveillance des cultures et le repiquage, peuvent faire apparaître des formes évoluant vers un germe pathogène connu.

Malheureusement, cette évolution des cultures reste l'exception. Aussi HANNOUN et VIGOUROUX ont-ils appliqué au diagnostic de l'endocardite "à hémoculture négative"

la méthode d'hémo-ovoculture qui leur a donné des résultats positifs :

1/ dans un cas, l'endocardite était provoquée par un staphylocoque doré qui disparut sous l'influence du traitement antibiotique, laissant dans le sang du malade une forme dégradée du germe, qui fut isolé par inoculation à l'embryon de poulet. Les cultures de cette forme ont montré la possibilité de lui faire subir une évolution conduisant lentement à la forme bactérienne normale et initiale.

2/ Dans le second cas d'endocardite, les hémocultures furent négatives d'emblée, aucun germe ne put être isolé du sang. Mais on put voir apparaître une forme granulaire après passage sur oeuf. Le retour à la forme normale fut très long et difficile : c'était un streptocoque, plus fragile, on le sait, que le staphylocoque, et la dégradation en était vraisemblablement plus avancée, parce que plus ancienne. "La transformation avait eu lieu soit chez le malade lui-même à un stade précoce, soit même avant le début de la maladie".

Sans entrer dans le détail de la méthode d'hémo-ovoculture, ce qui est du domaine du bactériologiste, indiquons-en simplement le principe, qui intéresse le clinicien : il s'agit d'inoculer par voie vitelline à l'embryon de poulet le sang du malade atteint d'endocardite lente. On réalise ensuite des cultures du liquide vitellin prélevé à la mort de l'embryon, ou, quinze jours après l'inoculation, si l'embryon survit. On surveille ces cultures pendant environ un mois afin d'y rechercher la présence d'éléments évolutifs. Méthode qui permet un premier

enrichissement in vivo et s'applique très bien à la culture des formes modifiées ou dégradées des bactéries. Les formes granulaires se multiplient par l'intermédiaire des corps globuleux, et peuvent évoluer vers une phase de retour, si toutefois elles ne sont pas stabilisées .

Il est donc possible d'isoler des formes bactériennes - même très dégradées - dans les sangs qui avaient été considérés comme donnant des hémocultures négatives. Ce qui fait entrevoir une possible révision de cette dénomination dans les endocardites d'Osler. On devra sans doute remplacer la notion de phase abactérienne de la maladie par celle de phase granulaire. Ces granules peuvent demeurer tels, se lyser et disparaître, ou au contraire, revenir à la forme normale en reprenant leur morphologie, tous leurs caractères de culture, tous leurs caractères pathogènes et aussi leur sensibilité aux antibiotiques. On arrive alors à concevoir qu'en face d'un antibiotique, les bactéries possèdent deux moyens de défense :

1° l'acquisition, bien connue aujourd'hui, de la résistance, propriété génétiquement stable, le plus souvent sans autre modification importante ;

2° la dégradation vers la forme granulaire, "véritable début d'un cycle vital nouveau, mais avec conservation dans une certaine mesure du pouvoir pathogène de la bactérie initiale. Les formes modifiées, et même la forme granulaire, conservent une affinité cellulaire et tissulaire identique à celle de la forme bactérienne initiale ; simplement les lésions sont plus atténuées, l'évolution est moins aiguë.

Ces faits vont avoir de sérieuses répercussions sur l'aspect thérapeutique des endocardites subaiguës à hémocultures "négatives". Nous en donnerons l'essentiel dans les pages qui suivent, car le problème, s'il est posé, n'est pas résolu.

-:-

- IV -

LES FAITS THERAPEUTIQUES

-:-

Les endocardites subaiguës à hémoculture négative ont toujours été considérées comme particulièrement rebelles aux traitements antibiotiques. On a pu expliquer ce fait par l'absence d'indications de laboratoire, car on sait combien l'antibiogramme est nécessaire dans le choix de l'antibiotique, dans la fixation de la posologie, dans la surveillance du traitement et dans l'appréciation de son efficacité, rémission, guérison, rechute étant autant - sinon plus - bactériologique que clinique dans cette forme de maladie. On comprend que les auteurs qui se sont penchés sur la question aient écrit que le problème thérapeutique posé par l'existence des formes à hémocultures "négatives" ou plus exactement par l'existence de la transformation granuleuse du germe pathogène, était particulièrement sérieux. Toutes les statistiques des divers pays concordent pour accorder une forte proportion d'échecs thérapeutiques aux endocardites à hémoculture négative. Le germe n'étant pas isolé, on ne dispose pas d'antibiogrammes, et l'on choisit l'antibiotique à l'aveugle, en utilisant plusieurs et en fixant la posologie à de très fortes doses. Les formes modifiées des bactéries pathogènes sont très résistantes aux antibiotiques, par exemple la forme pathogène normale étant sensible à 0,12 U.O./ml de pénicilline, la forme modifiée résiste à 10 U.O./ml. Outre cette résistance, on a établi que l'antibio-

tique, ou les associations d'antibiotiques n'empêchaient pas l'évolution de ces formes modifiées. C'est dire qu'en leur présence, le traitement antibiotique va échouer, ce que l'on a constaté empiriquement, en clinique, dans les formes à hémocultures dites négatives.

Les recherches doivent s'orienter maintenant vers un moyen d'agir sur les formes granulaires. On peut déjà redouter que ces formes, comme les virus auxquelles elles semblent apparentées, ne soient résistantes à tous les antibiotiques. Il faudrait alors envisager une action antibiotique susceptible de transformer en bactéries sensibles ces granules résistants, puisqu'au contraire le traitement antibiotique des endocardites à hémocultures négatives a eu l'effet de transformer des bacilles sensibles en granules résistants.

Les principes du traitement restent ceux de toutes les endocardites malignes : médication tendant à être précocement bactéricide en se guidant évidemment sur le laboratoire ; mais dans le cas particulier qui nous intéresse, le laboratoire reste muet.

Mme BERTRAND-FONTAINE, parlant du traitement des endocardites à hémoculture négative (avec toutes les restrictions que ce terme implique) et qui lui préfère celui d'hémocultures abactériémiques insiste sur les points suivants :

imprudence d'un traitement antibiotique anticipé qui risque de transformer une maladie bactériémique en maladie abactériémique, beaucoup plus difficile à traiter. Donc, attendre le diagnostic bactériologique, même si le diagnostic clinique est

évident, et utiliser tous les moyens d'obtenir une hémoculture positive, renouveler la culture tous les jours pendant 10 jours, en milieux aérobie et anaérobie. Si l'hémoculture reste négative, donc si l'on ignore la nature du germe et sa sensibilité aux antibiotiques, instituer d'emblée un traitement massif et polyvalent :

50.000.000 U. de pénicilline et 1,50 g de streptomycine puisque les formes granulaires sont 100 fois plus résistantes que les formes normales de streptocoque (HANNOUN et VIGOUROUX).

Souvent, l'amélioration clinique est rapide, avec défervescence ; cependant le traitement doit être poursuivi plusieurs semaines après l'apyrexie. Si, après une amélioration, la fièvre reprend, si les signes cutanés et rénaux apparaissent, on doublera les doses d'antibiotiques. Et, en faisant successivement appel aux divers antibiotiques, on pourra leur adjoindre la cortisone ou ses dérivés, qui, pour beaucoup, devront être utilisés systématiquement dans ces formes résistantes.

F. SIGUIER envisage le cas où le diagnostic de maladie d'Osler s'impose, sauf l'hémoculture qui reste négative. Ici c'est le traitement antibiotique massif qui s'impose comme le préconisent DONZELOT et KAUFMANN pour les formes positives ou négatives : 50 ou 100 millions de pénicilline par jour, en perfusion veineuse continue, 24 heures sur 24, avec surveillance de la pénicillinémie ; 1,50 g de streptomycine, héparine 50 à 100 mg par 24 heures ; delta-cortisone, 60 mg une fois que l'on s'est assuré que le traitement équilibre le risque de surcharge hydrique. La durée de ce traitement massif doit être de six semaines, parfois même deux mois.

En cas d'échec persistant, on essaiera alors les autres antibiotiques.

Dans une seconde éventualité, SIGUIER parle du diagnostic douteux de l'endocardite d'Osler à hémoculture négative ; cette fois les antibiotiques ne sont utilisés qu'en désespoir de cause, car il peut s'agir de tout autre chose, foyer infectieux néoplasique, évoluant à bas bruit chez un cardiaque, endocardite du lupus érythémateux. Ici évidemment le pronostic, le résultat thérapeutique, sont encore plus compromis que dans l'éventualité précédente.

- V -

CONCLUSIONS

-:-

I.- On sait depuis longtemps déjà que certaines endocardites d'Osler s'accompagnent d'hémocultures constamment négatives, et que, sans doute faute de renseignements de l'antibiogramme, ces formes sont d'un pronostic particulièrement sombre, par suite de l'échec fréquent de la thérapeutique.

II.- Actuellement, le terme d'hémoculture négative est révisé ; il peut s'agir en effet d'une hémoculture négativée par les antibiotiques, d'un prélèvement de sang fait en période abactériémique. Mais surtout de nouvelles techniques indiquent que la culture très poussée, en particulier sur oeuf embryonné, peut donner des masses et des granules devenant Gram-positif et reprenant leur aspect vraisemblablement initial de bactéries normales et pathogènes, sensibles aux antibiotiques. L'existence de formes dégradées à la limite des bactéries et des virus rendrait compte de ce que l'on a appelé hémoculture négative.

III.- Sur le plan thérapeutique, ces notions ne résolvent pas le problème, puisqu'elles montrent que les formes limites, les "granules", sont 100 fois plus résistantes aux antibiotiques que les germes pathogènes normaux. Le traitement antibiotique doit viser à empêcher que des bactéries sensibles ne se transforment en granules résistants ; mais une fois ceux-ci constitués,

on demeure assez désarmé, ce qui explique bien les échecs thérapeutiques observés en clinique. Les recherches actuelles sont orientées vers des moyens - autres sans doute que les antibiotiques classiques - susceptibles de rendre accessibles à l'effet thérapeutique des structures ayant à la fois un pouvoir pathogène retrouvé, et une résistance élevée vis-à-vis de l'antibiothérapie.

La question des endocardites à hémocultures négatives prend un nouveau départ, et l'on peut espérer que les récents travaux du laboratoire seront bientôt au clinicien une aide précieuse pour combattre et guérir.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : M. MOUQUIN

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

-:-

Mme BERTRAND-FONTAINE, F. SIGUIER

Le traitement des endocardites à hémoculture négative

Presse Méd. LXVI pages 941-942 24 mai 1958

P. BOULET, H. SERRE, A. VEDEL, G. VALLAT,
J. SALVAING

A propos des endocardites d'Osler à hémoculture négative

Soc.Sc.Méd.Montpellier 14 mai 1948

E. DONZELOT, H. KAUFMANN, ESCALLE

Evolution et signification de l'état bactériémique dans la maladie d'Osler
Semaine des Hôp.Paris pages 1506-1508
21 juin 1947

La forme à hémoculture négative de l'endocardite infectieuse subaiguë (maladie d'Osler)

Presse Méd. LV pages 337-338 24 mai 1947

E. DOUMER, A. LORRIAUX

La part des réactions d'adaptation et d'épuisement dans le tableau des endocardites subaiguës malignes abactériémiques

Soc.Fr.Cardiol. 16 mars 1952

- Cl. HANNOUN, J. VIGOUROUX, J. SCHNEIDER
Isolement de formes granulaires de
bactéries dans deux cas d'endocardite
maligne à hémocultures "négatives ou
négativées"
Ann.Inst.Pasteur XCI pages 912-927 1956
Presse Méd. LV pages 1608-1611 9 oct.
1957
- C. JIMENEZ DIAZ, E. ARJONA
Studies on abacterial malignant endo-
carditis and its etiology
Cardiologia XVI pages 110-128 1950
- R. LAPLANE, P. TOURNIER
Les endocardites microbiennes expéri-
mentales
XXXIème Congrès Franç.Méd.Paris 18
oct. 1957
- A. LAPORTE, C. MACREZ, F. CONTAMIN
Endocardites malignes primitives
XXXIème Congrès Fr.Méd.Paris 18 oct.
1957
- R. LESSARD, G. SAULNIER, J. BAUDOUIN
Traitement des endocardites malignes
XXXIème Congrès Français Méd.Paris
18 oct. 1957
- R.A. MAC DONALD, S.L. ROBBINS
The significance of non bacterial
thrombotic endocarditis : an autopsy
and clinical study of 78 cases
Annals Int.Med. XLVI pages 255-273
fév. 1957
- R. MARTIN, Y. CHABBERT, B. SUREAU, L. MARTIN,
J. MORNET, J.R. DUMAS
Intérêt et valeur du laboratoire dans
la conduite du traitement de l'endocar-
dite subaiguë à streptocoques
XXXIème Congrès Français Médecine Paris
18 oct. 1957

M. MORIN, J. LAFON, J. GRAVELEAU, P. DELAVEAU
Sur 30 cas d'endocardite bactérienne
XXXIème Congrès Fr.Méd.Paris 18 oct.
1957

M. MOUQUIN, O.Y. HATT, LECONTE DES FLORIS,
SAUVAN

Problèmes actuels posés par les endo-
cardites subaiguës
XXXIème Congrès Français de Médecine
Paris 18 oct. 1957

B. MULLER, G. MARANDON, H. FORCE

Endocardite maligne lente à hémoculture
négative, rechute rapide après un trai-
tement de 52 millions d'unités de pénicilline. Nouveau traitement à doses
énormes (221 millions d'unités), guéri-
son se maintenant six mois plus tard
Journ.Méd.Lyon pages 863-874 5 déc.
1947

B. MULLER, DE FREMINVILLE, A. GAILLARD

Endocardite maligne lente pseudo-hémo-
pathique à hémoculture négative. Guéri-
son par l'association pénicilline-
streptomycine à hautes doses prolon-
gées durant quatre mois
Soc.Méd.Hôpitaux de Lyon 5 déc. 1949

R. NATIVELLE

Les hémocultures "négatives" de l'endo-
cardite bactérienne subaiguë
Presse Méd. LV pages 2163-2164 25 déc.
1957

THIODET

Endocardite d'Osler à hémoculture
négative. Ouculture positive ; trai-
tement pénicilliné. Mort en insuffisan-
ce cardiaque
Soc.Méd.Hôp.Alger 11 déc. 1948

TABLE DES MATIERES

-:-

	Pages
I.- Introduction.....	13
II.- Les faits cliniques.....	20
III.- Les faits bactériologiques.....	29
IV.- Les faits thérapeutiques.....	38
V.- Conclusions.....	42
VI.- Bibliographie.....	44

-:-

SERMENT

--

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

--

